JKDSA 2012 ; 12(2) : 99-104

Case Report

항응고제 복용 환자에서 저분자량 헤파린을 사용한 구강 내 소수술

황세영, 윤희정, 방난심, 정복영, 김기덕, 김형준*, 박원서

연세대학교 치과대학병원 통합진료과, *연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과

Oral Surgery using Low-molecular-weight Heparin in the Anticoagulated Patients

Se-Young Hwang, Hee-Jung Yun, Nan-Sim Pang, Bock-Young Jung, Kee-Deog Kim, Hyung-Jun Kim*, and Wonse Park

Department of Advanced General Dentistry, Yonsei University College of dentistry, Seoul, *Department of Oromaxillofacial Surgery, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea

Anticoagulation therapy with warfarin sodium is used to reduce the risk of thromboembolic events in patients with valvular heart disease, prosthetic heart valve, recurrent myocardiac infarction, etc. To keep anticoagulation state and minimize bleeding risk, patients with high risk of thromboembolism have been usually hospitalized for heparinization before oral surgery like extraction. However, this protocol requires time and high expense because of the long period of hospitalization and this is why low-molecular-weight heparin (LMWH) therapy is receiving attention in medical field as well as dentistry. LMWH has several advantages over unfractionated heparin (UFH) including predictable anticoagulant response which makes coagulation monitoring unnecessary in most patients and longer half-life than heparin which enables the patients to give themselves a subcutaneous injection once or twice daily. These advantages of LMWH make patients get oral surgery on an outpatient basis so that they can save time and cost. This case report introduces the use of LMWH in dental surgery and suggests proper use of LMWH. Though LMWH bridging therapy is widely used most of the previous studies are observational studies. Therefore randomized controlled trials are necessary to evaluate the safety and efficacy of LMWH bridging therapy.

Key Words: Low-molecular-weight heparin; Anticoagulation therapy; Oral surgery; Anticoagulant bridging therapy

인공판막치환술을 받은 환자, 심근증, 부정맥, 심방세동, 심실상성 판막질환, 심부정맥 혈전증, 폐색전증 등의 질환을 가진 경우 항응고 요법을 시행하게 된다[1]. 항응고 요법을 받고 있는 환자에서 관혈적 시술을 시행할 때 고려해야 할 두 가지 관점은 다음과 같다. 즉, 시술 시에는 항응고 작용을 억제하여 출혈위험을 줄이면서 시술 전, 후에는 항응고 효과를 유지하여 혈전색전증을 예방하는 것으로 환자의 혈전색전증 위험도 및 시술의 출혈 위험도에 따라 Table 1과 같은 Guideline을 제시할 수 있다[2]. 본 증례 보고에서는 경구 항응고제를 복용하는 환자에서 구강내 소수술 시행시 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin, LMWH)을 사용한 항응고제 bridging therapy를 소개하고 향후 연구 방향에 대해 논하고자 한다.

현재 사용되는 항응고제는 warfarin sodium과 heparin의 두 부류로 나눌 수 있다. Warfarin® 또는 Coumadin®이라는 상품명으로 널리 알려진 warfarin sodium은 1954년부터 사용되어 온 경구 항응고 요법의 기준이 되는 약물로 vitamin K 의존성 응고 인자인 factor II, VII, IX, X의 작용 억제로 응혈작용을 막는 것으로 알려져 있다[3]. 반감기가 약 36시간이며 한 번 투약시 작용기간이 2-5일로 우수한

Received: 2012. 6. 27 • **Revised:** 2012. 6. 30 • **Accepted:** 2012. 7. 2
Corresponding Author: Wonse Park, Department of Advanced General Dentistry, Yonsei University College of Dentistry, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82.2.2228.8980 Fax: +82.2.2227.8906 email: wonse@yuhs.ac

Table 1. Periprocedural Protocol (Guideline) for Anticoagulated Patients[2]

고위험군 환자에게 고위험 시술 시행시의 Guideline	
술전	1. 시술 4일 전 Warfarin 투여 중단 2. LMWH† or UFH* injection: PT(INR)이 치료범위 이하로 떨어질 때 투여 시작, 시술 12–24시간 전 투여 중단
술후	1. 시술 당일 밤부터 Warfarin 투여 시작 2. Heparin injection: 시술 2–6시간 후부터 투여 후부터 투여
저위험군 환자에게 고위험 시술 시행시의 Guideline	
술전	1. 시술 4일 전 Warfarin 투여 중단 2. 혈전위험 높은 시술시 LMWH 예방용량을 피하주사
술후	1. 시술 당일 밤부터 Warfarin 재투여 2. LMWH 예방용량을 피하 주사
저위험 시술 시행시의 Guideline	
항응고제 변경 필요 없음	
고위험군 환자	1–3개월 이내 동, 정맥 혈전색전증 병력 있는 경우, 심방세동과 기계판막(mechanical heart valve), 승모판 부위 구형(old) 기계판막(single–disk or ball–in–cage)
저위험군 환자	6개월 이상 전에 혈전색전증 병력 있는 경우, cardiac embolism 위험성이 낮은 심방세동, 대동맥판 부위 신형 기계판막
고위험 치과 시술	수술 발치, 치은, 치조골 수술
저위험 치과 시술	수복치료, 근관치료, 보철 치료, 단순 발치, 치주치료, 구강위생관리

*UFH: unfractionated heparin, †LMWH: low–molecular–weight heparin

Table 2. Advantages of LMWH† over UFH*[5]

장점	결과
피하주사 후 우수한 생체이용률(bioavailability) 및 긴 반감기	1일 1–2회 환자본인이 피하주사로 주입, 입원 불필요
투약량에 비의존적인 clearance	투약량 조절이 간편
항응고작용에 대한 예측이 가능	대부분의 환자에서 coagulation monitoring 불필요
heparin–induced thrombocytopenia에 대한 낮은 위험도	장기, 단기 투여에서 heparin보다 안전

*UFH: unfractionated heparin, †LMWH: low–molecular–weight heparin

약동학적(phamacokinetics) 특성을 가지고 있으나 환자마다 용량에 대한 반응에 차이가 있어서 환자 개인별 모니터링을 통한 적정 용량 결정이 필요하다[4]. 경구 항응고제를 이용한 항응고 요법은 혈전 예방 목적으로는 효과적이나 관혈적 시술이 시행되는 경우 시술 전 항응고제 복용을 중단해야 하는 문제를 야기한다. 통상적으로 관혈적 술식은 PT (international normalized ratio, or INR) 값이 1.5 이하일 때 안전하게 시행될 수 있으며 warfarin을 복용하며 INR 값을 2-3으로 유지하는 환자의 경우 약 5일 간의 warfarin 복약 중단 기간이 필요하다. 그러나 이는 환자를 혈전색전증에 노출되는 위험에 처하게 한다는 문제가 있다[5].

항응고제 bridging therapy는 관혈적 시술 전 경구 항응고제 복용을 중단하고 시술 전 후에 헤파린 제제로 대체함으로써 출혈의 위험은 낮추면서 혈전색전증의 위험 또한 최소화하기 위한 protocol로 통상적인 헤파린(unfactionated heparin, UFH)을 이용하는 방법과 저분자량 헤파린을 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 이용하는 방법이 있다[7].

Thrombin-antithrombin pathway를 차단하여 fibrin 형성을 억제하는 것으로 알려져 있는 헤파린(unfractionated heparin, UFH)은 반감기가 50-90분으로 짧고 IV로 투여되며 항응고 작용의 지속적인 모니터링이 필요하여 입원을 필요로 한다[1]. UFH를 이용한 bridging therapy 시행 시 환자는 경구 항응고제 복용을 중단하고 입원 하에 IV로 UFH를 투여받는다. 통상 수술 4-6시간 전에 UFH 투여를 중단하고 술 후 재개하여 경구 항응고제와 병용 투여하다가 경구

항응고제만으로 목표 PT(INR)값을 유지하게 된다[6].

비교적 최근에 개발된 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin, LMWH)은 통상적인 헤파린(UFH)보다 약동학적 특성이 개선된 것으로 3-5시간의 반감기를 가지며 UFH에 대해 Table 2와 같은 장점을 가지고 있다[5]. 치과치료에서의 가장 큰 장점은 입원이 불필요하고 환자 본인이 피하주사로 직접 주입 가능하여 시간 및 비용적 부담을 줄일 수 있다는 점이다. LMWH을 이용한 bridging therapy의 통상적인 protocol은 다음과 같다. 술전 PT(INR) 값에 따라 3-5일 전 경구 항응고제 복용을 중단하고 시술 3일 전부터 LMWH를 1일 1회 또는 2회 피하주사로 투여한다. 시술 당일 아침에는 주사하지 않고 시술일 저녁부터 시술 약 3일 후까지 주사하는데 시술일 저녁부터는 경구 항응고제의 복용도 병행한다. 경구 항응고제의 항응고 효과를 기대하기까지 걸리는 3-4일 동안 LMWH과 병용한 후에는 술전과 같이 경구 항응고제만으로 목표 PT(INR)값을 유지한다[7].

다음의 두 증례는 연세대학교 치과대학병원 통합진료과 및 구강악안면외과에서 경구 항응고제를 복용하는 환자에서 bridging therapy로 LMWH을 이용하여 외래 기반으로 구강내 소수술을 시행한 증례이다.

증례 1

58세 남환이 개인 치과에서 하악 좌측 제2대구치의 발치를 권유받고 연세대학교 치과대학병원 통합진료과에 내원하였다. 환자는 13년 전 류마티스성 판막 폐쇄 부전증으로 승모판막 및 대동맥 판막 치환술(mitral valve and aortic valve replacement, 기계판막)을 받은 병력이 있어 항응고제인 warfarin sodium (Coumadin®, CJ제일제당, 5 mg/일, 일주일 중 하루는 7.5 mg)을 경구 투약 중이었으며 고혈압으로 강심제(Digosin®, 제일약품)를 복용하고 있었다. 환자의 PT (international normalized ratio, or INR)는 2-3 (참고치: 0.91-1.16)으로 유지되고 있었다.

임상 및 방사선적 검사를 시행한 결과 하악 좌측 제2대구치는 만성 국소성 치주염 상태로 hopeless로 판단되어 완전 매복 상태였던 하악 좌측 제3대구치와 함께 발거가 계획되었다. 상악 우측 제1대구치는 furcation involvement를 동반한 만성 국소성 치주염 상태로 진단되어 예후 불량 가능성을 고지 후 치주 판막술(periodontal flap surgery)을 시행하기로 하였다(Fig. 1).

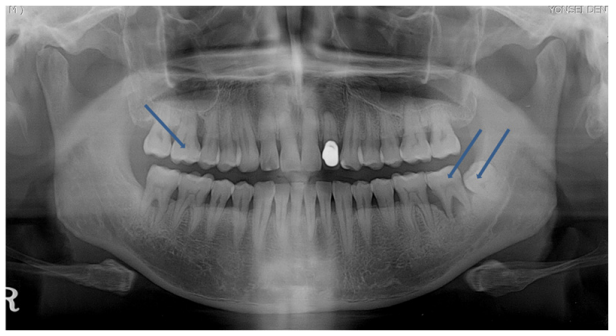

Fig. 1. Pre-op panoramic radiograph, teeth to be treated are marked by arrows.

연세대학교 의과대학 세브란스 병원 심장내과에 발치 및 치주 수술과 관련하여 협진 의뢰하여 항응고제 bridging therapy로 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin, LMWH)을 이용하여 외래 기반으로 치과 치료를 진행하기로 하여 LMWH 제제인 Clexane® inj (Enoxaparin, Sanofi-Aventis, 60 mg/syringe)이 처방되었다. 치과 치료 3일 전부터 경구용 항응고제(Coumadin®)를 끊고 LMWH (Clexane®)을 1일 2회 피하주사 하다가 치과 시술 당일 아침에는 LMWH 주사를 맞지 않고 시술을 받도록 투약지도 하였다. 치과 시술 당일 저녁부터 경구용 항응고제의 복용과 LMWH 주사를 3일 간 병용하다가 그 이후부터는 기존처럼 경구용 항응고제만 복용하도록 하였다. 치과 시술 1시간 전 예방적 항생제로 amoxicillin 2.0 g을 복용하도록 처방 및 복약지도 하였다.

시술 당일, LMWH 요법의 시행여부 및 예방적 항생제 복용 확인 후 하악 좌측 제3대구치는 osteotomy 및 odontomy를 동반한 수술적 발치를 시행하였고 하악 좌측 제2대구치는 단순 발치, 상악 우측 제1대구치에는 치주판막술을 시행하였다. 하악 좌측 제3대구치 발치와에는 지혈을 돕기 위해 atelo-collagen sponge (Teruplug®, Termo Co.)를 삽입 후 봉합하였고 하악 좌측 제2대구치와 상악 우측 제1대구치는 봉합만 시행하였다. 거즈 압박 지혈 시행 및 지혈 확인 후 귀가조치 하였다. 시술 다음 날 지혈이 잘 유지되고 있음을 확인 후 소독을 시행하였고 일주일 후 발사 시행

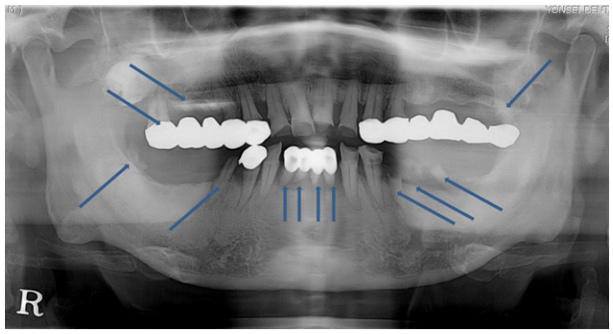

Fig. 2. Pre-op panoramic radiograph, teeth to be extracted are marked by arrows.

시 시술 부위의 치유 상태가 양호함을 확인하였다. 또한 상기 남환은 3년 전 전반적인 치주 치료를 위한 heparinization을 위해 입원치료를 받은 과거력이 있어 LMWH을 이용한 외래 기반 치과 치료의 비용 및 시간적인 효율성에 대해 상당한 만족감을 표현하였다.

증례 2

67세 남환이 하악 전치부 보철물의 mobility로 인한 불편감 및 틀니 치료를 원한다는 주소로 연세대학교 치과대학병원 보철과에 내원하였다. 환자는 8년 전 승모판막 및 대동맥판막 폐쇄 부전증으로 승모판막 및 대동맥 판막 치환술(mitral valve and aortic valve replacement, 기계판막)을 받은 병력이 있어 항응고제인 warfarin sodium (Coumadin®, CJ제일제당, 10 mg/일)을 경구 투약하여 PT (international normalized ratio, or INR)를 2-3(참고치: 0.91-1.16)으로 유지하고 있었다. 급성신부전 및 상기도 감염의 병력이 있었으나 치료나 복약내역은 없었으며 8년 전 심내막염 치료를 받은 병력 외에 다른 의과적 병력은 없었다.

임상 및 방사선적 검사를 시행한 결과 다수의 잔존치근 및 이차 우식증, 만성 치주염으로 인해 11개 치아의 발치가 계획되었으며 발치는 구강악안면외과로 의뢰되었다(Fig. 2).

연세대학교 의과대학 세브란스 병원 심장내과에 발치와 관련하여 협진 의뢰하였고 증례 1과 같은 protocol로 저분자량 헤파린(Clexane® inj (Enoxaparin, Sanofi-Aventis, 60 mg/syringe))을 이용하여 외래 기반으로 발치를 진행하기로 하였다. 발치 1시간 전 예방적 항생제로 amoxicillin 2.0 g을 복용하도록 하였다.

발치 당일, 상악 좌측 제3대구치의 잔존치근은 osteotomy 및 odontomy를 동반한 수술적 발치 시행 후 봉합하였다. 상악 우측 제1대구치 및 하악 좌측 제1,2소구치의 잔존치근, 4개의 하악전치, 상악 우측 제2대구치, 하악 우측 제2소구치, 하악 우측 제3대구치의 잔존치근은 단순발치 시행 후 발치와에는 지혈을 돕기 위해 oxidized regenerated cellulose (Surgicel®, Johnson and Johnson)을 삽입 후 봉합하였다. 하악 전치부에 oozing이 지속되어 electrocoagulation 시행 후 거즈 압박 지혈하였으며 지혈 확인 후 보철과에서 상, 하악 임시틀니를 relining하여 delivery하였다.

발치 2일 후, 상악 우측 구치부 및 하악 전치부에 출혈이 있어 압박지혈 시행 후 임시틀니 내면을 relief하고 relining하였다. 발치 4일 후, 상악 우측 구치부 및 하악 전치부의 oozing으로 재내원하여 발사 후 혈종을 제거하고 Surgicel®을 삽입 후 재봉합하였으며 거즈 압박 지혈 시행하여 지혈양상 확인 후 귀가조치 하였다. 술후 1주일째 발치부위는 정상적 치유 상태를 보였으며 발사를 시행하였다.

고찰

경구 항응고제를 복용하는 환자에게 구강내 소수술을 시행할 때 환자의 혈전색전증 위험도 및 시술의 출혈 위험도에 따라 항응고제의 복용을 약 3일 간 중단 후 수술을 시행하는 방법, UFH 또는 LMWH로 bridging therapy를 이용하여 시행하는 방법 등이 소개되어 왔다. 항응고제의 복용을 중단하는 것은 시술시 출혈의 위험은 감소시키더라도 혈전색전증의 위험은 현저히 높아질 수 있다[8]. 따라서 심방세동과 기계판막 치환술을 받은 병력 및 1-3개월 이내 동, 정맥 혈전색전증 병력이 있는 환자 등 혈전색전증의 위험도가 높은 환자의 경우에는 항응고제 bridging therapy를 이용하게 되는데 LMWH를 이용한 bridging therapy는 입원이 필요없어 UFH를 이용하는 방법보다 비용 및 시간면에서 환자에게 많은 이점을 제공할 수 있다. Douketis 등, Jaffer 등 및 Kovacs 등의 저자들의 연구에 따르면 술후 출혈, 혈전색전증 등의 부작용의 비율이 매우 낮으므로 LMWH을 이용한

bridging therapy는 안전하게 적용 가능한 방법임을 알 수 있다[9,7,10].

본 증례보고의 두 번째 증례에서는 Jaffer 등의 연구[7]에서 major bleeding으로 분류하는 술후 출혈이 일어났는데 술후 출혈의 원인으로 몇 가지 변수들을 생각해 볼 수 있다. 술후 출혈로 재내원 했을 때의 laboratory testing 결과가 없어 확인은 불가능하나 warfarin sodium 잔여분에 의한 출혈일 가능성이 있다. Warfarin sodium을 3일 간 끊고 발치를 시행했으며 warfarin의 반감기는 약 36시간이지만 이는 개인차가 매우 큰 것으로 알려져 있으므로 하나의 가능성으로 배제할 수는 없다[11]. 또한 Laboratory testing 결과가 없어 확인은 불가능하나 1.3%의 환자에서 LMWH이 혈소판감소증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어 가능성 있는 술후 출혈 원인으로 볼 수 있다[12]. 또 다른 원인으로 술전, 후에 처방되어 복용한 amoxicillin에 의한 vitamin K 합성 저해에 의한 응고작용의 저해 가능성을 생각할 수 있겠다[13]. 임시틀니에 의한 물리적 자극 또한 한 가지 원인으로 배제할 수 없다.

LMWH을 이용한 bridging therapy에 대한 기존의 연구들은 대부분 관찰연구(observational study)이다[9,14-17]. 따라서 아직 LMWH bridging에 대한 안전성과 효율성에 대한 근거는 불충분한 단계라고 볼 수 있으며 이의 평가를 위한 randomized clinical trial이 필요한 실정이다. 그러나 이는 기존의 UFH bridging에 비해 비용 및 시간적인 측면에서 유리한 장점이 있으며 보다 비침습적인 술식과 국소지혈제 등을 이용한 국소적 지혈이 동반된다면 항응고 요법을 받고 있는 환자의 구강내 소수술을 위한 좋은 option의 하나로 고려해 볼 가치가 있다고 생각된다.

참고문헌

1. Carlos Madrid, Mariano Sanz: What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. Clin Oral Impl Res 2009; 20(4): 96-106.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 381S-453S.
3. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE: Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral Surgery Oral Medicine Oral Radiology and Endodontics 2007; 103(Suppl.): S45 e I -e Ⅱ.
4. O'Reilly RA, Aggeler PM: Determinants of the response to oral anticoagulant drug in man. Pharmacological Reviews 1970; 22: 35-96.
5. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell H: Temporary discontinuation of warfarin therapy: Changes in the international normalized ratio. Ann Intrn Med 1995; 122(1): 40-2.
6. Johnson-Leong C, Rada RE.: The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. JADA 2002; 133(8): 1083-7.
7. Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, Bragg L, Seshadri N, Qadeer MA, et al: Low-molecular-weight heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: A standardized bridging therapy protocol. Journal of thrombosis and thrombolysis 2005; 20(1): 11-6.
8. Devani P, Lavery KM, Howell CJ: Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? Br J Oral and Maxillofac Surg 1998; 36: 107-11.
9. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG: Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med 2004; 164(12): 1319-26.
10. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM, et al: Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation 2004; 110(12): 1658-63.
11. Bristol-Myers Squibb Co. Coumadin(Warfarin Sodium)

Talets, package insert. Princeton, NJ, Bristol-Myers Squibb Co, 2002

12. Aventis Phamaceuticals Products Inc. Lovenox (Enoxaparin Sodium) Injection, package insert. Bridgewater, NJ, Aventis Phamaceuticals Products Inc, 2001
13. Bhatt V, Moss C: Antibiotics and anticoagulants: Beware when prescribing concurrently. Br J Oral and Maxillofac Surg 2001; 39: 163.
14. Galla JM FB: Outpatient anticoagulation protocol for mechanical valve recipients undergoing non-cardiac surgery [abstract]. J Am Coll Cardiol 2000; 135: 531A.
15. Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, Shapira I, Mohr R: Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: Treatment failure. Ann Thorac Surg 2000; 69(1): 264-265; Discussion 265-6.
16. Spandorfer J: The management of anticoagulation before and after procedures. Medical Clinics of North America 2001; 85(5): 1109-16.
17. System UH: Home LMWH bridge therapy in cardiac valve replacement: Safe, effective and cost saving. Formulary 2000; 35: 990-1.